

基于TGF- β 1/Smads信号通路探讨中医药治疗心脏纤维化

张继红, 肖凌峰

三峡大学附属第二人民医院中西医结合心血管科, 湖北 宜昌

收稿日期: 2025年2月10日; 录用日期: 2025年3月24日; 发布日期: 2025年4月2日

摘要

心脏纤维化是遗传性和获得性心血管疾病(Cardiovascular Disease, CVD)的最终常见病理, 导致功能和电生理异常, 并同时参与了各种疾病的发展与转归, 长期以来一直被视为一种治疗靶点。现有多项研究证实转化生长因子- β (Transforming Growth Factor β , TGF- β)与下游Smad家族所介导的纤维化在心脏纤维化中起着关键作用。以此通路为靶点的中医药研究是目前逆转心脏纤维化的热点。因此, 文章以TGF- β 1/Smads信号通路为线索, 概述近年来中药复方及单味药提取物干预该通路和上下游相关因子, 以达到逆转心脏纤维化的作用机制, 借以阐明中医药靶向治疗的作用及机制。

关键词

中医药, 心脏纤维化, TGF- β 1/Smads信号通路

Study on the Treatment of Cardiac Fibrosis by Traditional Chinese Medicine Based on TGF- β 1/Smads Signaling Pathway

Jihong Zhang, Lingfeng Xiao

Cardiovascular Department of Integrated Chinese and Western Medicine, The Second People's Hospital
Affiliated to Three Gorges University, Yichang Hubei

Received: Feb. 10th, 2025; accepted: Mar. 24th, 2025; published: Apr. 2nd, 2025

Abstract

Cardiac fibrosis is the ultimate common pathology of inherited and acquired cardiovascular disease

(CVD), resulting in functional and electrophysiological abnormalities, and is simultaneously involved in the development and outcome of various diseases and has long been regarded as a therapeutic target. A number of studies have confirmed that transforming growth factor β (TGF- β) and downstream Smad family-mediated fibrosis plays a key role in cardiac fibrosis. Currently, the research of traditional Chinese medicine targeting this pathway focuses on reversing cardiac fibrosis. Therefore, in this paper, TGF- β 1/Smads signaling pathway clues were used to summarize the mechanism of intervention of TCM compounds and single drug extracts in this pathway and related upstream and downstream factors in recent years to reverse cardiac fibrosis, so as to clarify the role and mechanism of targeted therapy of traditional Chinese medicine.

Keywords

Traditional Chinese Medicine, Cardiac Fibrosis, TGF- β 1/Smads Signaling Pathway

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

2022 年全球因心血管疾病致死人数达 1980 万人, 尽管至 1990 年以来全球年龄标准化 CVD 死亡率降低了 34.9%, 但是实际心血管疾病死亡人数却呈上升趋势, 其也反应为患病人数的增加[1][2]。虽然我国许多心血管技术已达到或接近世界领先水平, CVD 死亡率得到明显控制, 但在城乡居民疾病死亡构成比中, CVD 占首位。随着人口老龄化加重, 对其防治显得更有意义[3]。而在病情进展中, 心脏纤维化是遗传性和获得性 CVD 的最终常见病理, 最终导致功能和电生理异常。纤维化还参与了 CVD 相关疾病的发展与转归, 长期以来一直被视为一种治疗靶点[4]。

2. TGF- β 1/Smads 信号通路在心脏纤维化发生发展中的作用

心脏纤维化是细胞外基质(Extracellular Matrix, ECM)蛋白在心脏组织中的过度沉积, ECM 主要由 I 型胶原(Collagen I) (85%)和 III 型胶原(Collagen III) (11%)组成[5]。就纤维化转化来看, 可分为两种: 一是反应性纤维化, 诱因为心脏对机械和神经激素压力增加的反应, 可表现为血管周围纤维化与间质纤维化; 二是修复性纤维化, 其是对失去活力的组织形成疤痕的反应, 可表现为心肌细胞损伤后的修复, 其中心肌梗死是其最主要的原因[6][7]。

在目前关于心脏纤维化机制的研究中, 提示转化生长因子- β (Transforming Growth Factor β , TGF- β)在心脏纤维化中起着关键作用[8]-[10]。TGF- β 分别有 TGF- β I 型受体(TGFB1)和 TGF- β II 型受体(TGFB2)。TGF- β 1 首先结合 TRII, 诱导其磷酸化后再与 TRI 结合, 形成二聚体的复合物, 然后该活性复合物会使受体调节型 Smads 蛋白(Smad2/3)磷酸化, 再与结合型 Smads 蛋白(Smad4)结合形成 Smads 复合物, 接着转位到细胞核, 诱导基因转录[11]。

TGF- β 1 在结缔组织、内皮细胞和造血细胞中普遍表达[12], 但正常情况下表达量较稳定, 且受 smad6、smad7 负反馈调节, 其可竞争性地结合 TGF- β 受体, 阻止 Smads 蛋白磷酸化, 对 TGF- β 1/Smads 信号传导具有阻断作用, 抑制纤维化产生[13]。而当 TGF- β 1 过度表达后可激活下游 Smad-2/3 信号, 增加 Smad2/3 表达, 促进 Smad2/3 磷酸化和核转位, 刺激心脏成纤维细胞(Cardiac Fibroblasts, CFs)分化、增殖和细胞外基质蛋白合成, 导致纤维母细胞引起细胞外基质的过度沉积, 从而促进纤维化形成, 诱导细胞凋亡, 导

致心肌纤维化、心肌梗死等[14]-[16]。

基于 TGF- β 1/Smad2/3 这一传导路径, 目前临床上有少量靶向 TGF- β 信号治疗纤维化的药物(例如, TGF- β 3、卵泡抑素、BMP-7、吡非尼酮), 但使用存在诸多限制, 且这些小分子抑制剂的混杂性质使它们更容易产生副作用, 因此仍然缺乏有效的抗纤维化治疗方法[4] [10] [17]。这里将探讨近几年中药复方制剂及单味药提取物干预 TGF- β 1/Smads 通路及通路上下游相关因子如何改善心脏纤维化, 为阐明中医药的作用机制提供新策略。

3. 中药复方调控 TGF- β 1/Smads 信号通路治疗不同诱因下的心脏纤维化

3.1. 高血压

高血压导致的压力过载介导形成反应性纤维化, 其表现为弥漫性粗胶原纤维主要沉积在间质区和心内血管周围, 肌内膜单个心肌细胞周围有细胶原纤维带, 肌膜周围有成束的心肌细胞[18]。补阳还五汤出自《医林改错》具有“补气, 活血, 通络”之功, 常用于偏瘫、肢体麻木, 但现也多治疗辨证为气虚有瘀的诸多疾病。Chen 等[19]研究发现补阳还五汤组相较于主动脉弓缩窄(Transverse Aortic Constriction, TAC)模型组, 在 Masson 染色下显著抑制了心脏胶原沉积, 且抑制了 Tgf- β /Smads 和 MAPKs 信号激活, 使 Smad3 失活, 并使 MAPKs 去磷酸化, 减轻压力过载诱导的反应性纤维化, 从而抑制心脏重塑, 并部分逆转了心脏纤维化、改善了心脏功能。黄芪作为补阳还五汤君药, 其黄芪、当归比值为 20:1。基于组方重用黄芪这一特点, 进一步研究发现, 作为黄芪主要成分之一的黄芪甲苷(Astragaloside IV, ASIV), 对纤维化的进展有明显抑制效果。李佳莘等[20]在异丙肾上腺素(Isoprenaline, ISO)诱导的 SD 大鼠心脏纤维化中, 大鼠予 40 mg/kg 的黄芪甲苷治疗后, 组织形态学观察下心肌纤维化程度较模型组减轻, 且 ASIV 组与 ISO 组相比其 TGF- β 1、Smad2/3、Smad4 表达降低, 而 Smad7 表达增高。在该实验的基础上, 李佳莘进一步加入针刺“内关”穴后发现, 与普萘洛尔组相比, ASIV 组的 Smad2/3、Smad4 表达较多, 而 Smad7 较少 ($P < 0.05$), 且 TGF- β 1 差异无统计学意义; 但是在 ASIV + 针刺“内关”组的效果却与普萘洛尔组相似 ($P > 0.05$) [21]。Wei 等[22]研究发现 ISO 诱导的心脏纤维化中黄芪甲苷显著降低瞬时感受器电位 M7 的电流, 以及 mRNA 和蛋白质的表达, 并且 TGF- β /Smads 通路被抑制, 同时 α -SMA 和 I 型胶原蛋白的表达也明显降低, 提示 TGF- β /Smads 的激活与瞬时感受器电位 M7 的升高之间有正反馈关系。除了黄芪甲苷, 作为主要活性成分之一黄芪多糖(Astragalus polysaccharide, APS)也表现出明显抗纤维化作用。张石在等[23]发现在 TAC 模型中, 以每天 0.1 mL·(10 g)⁻¹ APS 干预下, PRS 染色显示 APS 干预对 TAC 诱导的心肌组织纤维化具有显著的保护作用, 且 TGF- β 1 的表达水平较 TAC 组显著降低。此外, 方中其他成分诸如环黄芪醇、当归多糖、红花黄色素等被发现对降低 TGF- β 的表达抑制纤维化有不同程度的作用。

被誉为“伤寒第一方”、“群方之首”的桂枝汤, 通过加减变化被广泛用来治疗内、外、妇、儿多种疾病, 临床上在高血压、冠心病等心血管疾病中也有明显疗效。全方由桂枝、芍药、生姜、大枣、炙甘草 5 味药组成, 方药量少严谨[24] [25]。陈纪焯等[26]对方中桂枝与白芍不同比例配伍, 去调节 TGF- β 1/Smads 信号通路改善盐敏感高血压大鼠心肌纤维化, 结果显示 Masson 染色下, 相较模型组, 桂枝汤各组胶原沉积程度减轻; 桂枝汤各组 I、III 型胶原阳性面积较模型组表达减少; TGF- β 1、Smad2/3、 α -SMA 蛋白表达明显降低, 且 Smad7 蛋白表达显著增高 ($P < 0.01$)。就实验中桂枝与白芍比例结果差异显示, 上述指标中, 桂芍 1:1 组改善均优于桂芍 1:2、2:1 组。

Su 等[27]在研究压力过载介导的心脏纤维化的过程中发现, 四妙勇安汤(Si-Miao-Yong-An Decoction, SMYAD)除了具有传统治疗热毒脱疽的功效, 还发现其抑制了 TAC 诱导的 TGF- β 1 蛋白和 mRNA 表达, SMYAD 还抑制了 p-Smad2 和 p-Smad3 水平, 提高了 Smad7 的表达。总的研究发现 SMYAD 不仅抑制了 TGF- β 1/Smad, 还抑制了 TGF- β 1/TAK1/p38 通路发挥抗纤维化作用。此外, SMYAD 还通过调节基质金

属蛋白酶(Matrix Metalloproteinases, MMPs)及组织金属蛋白酶抑制物(Tissue Inhibitor of Metalloproteinase, TIMPs)的平衡来保护心脏纤维化和胶原蛋白的合成。方中药金银花、玄参、当归和甘草按重量比 3:3:2:1 组成,既往研究报道证实金银花及其提取物能抑制肺、肝脏的纤维化[28][29],然而对其在心脏纤维化中的作用未有研究报道。

3.2. 心肌梗死

心肌纤维化是心肌梗死(Myocardial Infarction, MI)后心脏重构的病理生理状态,MI 促进心肌成纤维细胞增殖和细胞外胶原沉积,最后导致心力衰竭。桃红四物汤是治疗血虚血瘀证的经典名方,是在“血证立法”之称的四物汤基础上,加桃仁、红花。Tan 等[30]通过永久结扎小鼠 LAD 冠状动脉诱导心肌缺血和心室重构后,连续给予低、中、高剂量(50, 100, 200 mg/kg/day)桃红四物汤 28 天。与假手术组比较,模型组左室舒张末期内径(Left Ventricular End-Diastolic Dimension, LVD)、左心室收缩末内径(Left Ventricular End-Diastolic Dimension, LVS)的超声心动图参数明显升高,射血分数(Ejection Fraction, EF)、左心室短轴缩短率(Fractional Shortening, FS)明显降低,提示心功能受损。桃红四物汤治疗呈剂量依赖性,提高心肌梗死后整体心功能指数(EF, FS) ($P < 0.01$)。Masson 染色显示模型组大鼠胶原沉积增多,桃红四物汤治疗以剂量依赖性方式抑制心肌梗死诱导的胶原沉积和心肌纤维化($P < 0.01$)。qPCR 分析显示模型组心肌梗死区 TGF- $\beta 1$ 和 TGFBR1 mRNA 水平显著上调,而高剂量的桃红四物汤强烈抑制其上调($P < 0.01$)。免疫组化显示 MI 上调了 TGFBR1 和 Smad3 的表达,而高剂量桃红四物汤治疗显著抑制了它们的表达($P < 0.01$)。胶原表达上,模型组 I、III 型胶原的表达显著升高, α -SMA 上调,而高剂量桃红四物汤明显抑制其上调($P < 0.01$)。检测 CFs 的增殖活性中发现桃红四物汤显著抑制 TGF- $\beta 1$ 诱导的 CFs 增殖,依旧呈剂量依赖性($P < 0.05$),这些结果一致表明,桃红四物汤抑制 TGF- $\beta 1$ 诱导的心脏成纤维细胞增殖。但是桃红四物汤对胶原表达、Smads 激活、CFs 增殖的抑制依旧会被 TGFBR1 的过表达部分消除。对于药物组成研究发现,桃红四物汤中的芍药苷(*Paeonia tactoria* Pall.)可通过调节 MAPK 信号通路,减轻高血压下心肌纤维化和炎症,逆转心脏重塑,改善左室功能[31]。

“心下逆满,气上冲胸,起则头眩,脉沉紧;发汗则动经,身为振振摇者,茯苓桂枝白术甘草汤主之”,苓桂术甘汤首见于《伤寒论》第 67 条,同样作为经典名方,在太阳伤寒、饮停胸胁心下及中阳不振等证候颇有奇效。Wang 等[32]发现苓桂术甘汤(Lingui Zhugan Decoction, LZD)改善了左前降支冠状动脉结扎后的模型老鼠的血流动力学功能障碍,蛋白表达量上,LZD 组和辛伐他汀组的 TGF- $\beta 1$ 、Smad2、Smad3、P-Smad2、P-Smad3 表达均显著低于模型组($P < 0.01$)。mRNA 表达量上 LZD 组和辛伐他汀组心肌 TGF- $\beta 1$ 、Smad2、Smad3 mRNA 表达量均显著或极显著低于模型组($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。与模型组相比,LZD 阻断心肌中 I 和 III 型胶原的过度表达($P < 0.01$)。

在治疗心梗与纤维化的研究中,不仅经方表现出明显效果,对于一些中成药及经验方的研究也有发现。冠心合剂 V (Guanxin V, GXV)作为南京市中医院自制制剂,Zhang 等[33]发现,GXV 可以通过使 RASS 系统失活来延缓心室重构过程。对于其潜在分子机制的研究,Liang 等[34]发现 GXV 可以减轻心肌肥厚,并抑制 TGF- $\beta 1$ 表达,抑制了纤维化的进展,从而逆转心室重构。此外发现波形蛋白(Vimentin)与 TGF- $\beta 1$ 存在相互作用,且这种相互作用在病理性重塑中增加,在 GXV 中得到抑制。在中成药活心丸(Huoxin Pill, HXP)对 MI 纤维化的研究上,发现其减轻了 MI 的炎性浸润和胶原沉积,并下调了 TGF- $\beta 1$ 和 p-Smad2/3 的表达,但总的 Smad2/3 蛋白水平却保持不变[35]。

3.3. 房颤

房颤(Atrial Fibrillation, AF)产生的重要因素之一是心房结构的重塑,而心房纤维化是其中一种特征性变

化, 其与结构重塑密切相关, 同时有研究发现, 房颤的发生也进一步加重心房纤维化, 两者相互相成[36][37]。颜晓睿等[38]通过建立“痰浊血瘀”型阵发性房颤(Paroxysmal Atrial Fibrillation, PAF)大鼠模型, 观察基于“痰瘀生风”理论基础的复方制剂对 PAF 纤维化的影响。发现透射电镜下, 模型组除了肌小节断裂, 还存在“Z”带不连续、排列紊乱, “I”带不清、肌丝断裂、可见空隙。而高剂量中药组中, 其心房肌细胞肌小节仅轻度断裂, 排列相对整齐, 肌丝稍溶解, 其结构完整程度呈浓度依赖型。且各用药组的 α -SMA、Smad-3、Smad-2、TGF- β 蛋白表达水平均下降($P < 0.05$)。在其方药活性成分上, 方中苦参的苦参碱和氧化苦参碱在过去研究中发现两者都能明确抑制 TGF- β 1 诱导下心脏纤维化的发生, 苦参碱还可以改善左心房的传导速度和均匀性[39][40]。

房颤的形成是一个由复杂的多因素导致的过程, 而左心房纤维化程度是房颤复发和相关疾病风险的良好预测因素[41]。在防治房颤纤维化的中药复方中, 发现一些小复方制剂也有明显疗效, 如丹七胶囊(Danqi Soft Capsule, DQ)由丹参和三七两味中药的基础配方制成[42], 在对心肌梗死诱发心衰大鼠房颤的研究中发现, 与模型组相比, DQ 降低房颤的诱发率和持续时间($P < 0.05$), 且 Masson 染色显示 DQ 治疗也明显减轻了心肌纤维化($P < 0.01$), 实验证明 DQ 能通过 TGF- β 1/Smad3 途径抑制肌成纤维细胞的分化, 调节 CFs 抑制左心房重塑, 降低 MI 后大鼠的房颤易感性, 此外还发现 DQ 通过诱导细胞周期停滞在 S 期来抑制 CFs 的增殖。DQ 虽然仅两味药物组成, 但其有效成分包括丹参酚酸 A、丹参酚酸 B、丹参酮 IIA、隐丹参酮、人参皂苷 Rg1、人参皂苷 Rb1 等。因此, 推测 DQ 的抗心肌纤维化作用是由多种活性成分产生的。

3.4. 心衰

心力衰竭(Heart Failure, HF)是各种心血管疾病的终末期表现, 按射血分数划分可分为射血分数降低性心力衰竭和射血分数保留性心力衰竭(HFpEF, LVEF $\geq 50\%$)。左心室重塑和舒张功能障碍已被公认为是 HFpEF 的基本病理生理机制, 心肌纤维化是其重要原因。Shi 等[43]通过化裁伤寒论苓桂术甘汤, 提出 Ling-Gui-Qi-Hua (LGQH)汤, 组方为茯苓、肉桂、赤芍、白术。临床前研究显示 LGQH 能显著缓解 HFpEF 大鼠的左心室结构重塑和舒张功能障碍。实验发现 LGQH 可减轻 HFpEF 大鼠的左心室重塑, 包括左心室肥厚和扩大($P < 0.01$), 且心肌间质和血管周围区域广泛的胶原沉积被逆转(均为 $P < 0.05$ 或 0.001)。mRNA 及蛋白表达上 LGQH 可显著降低 TGF- β 1、Smad2、Smad3、Smad4、 α -SMA、I 型胶原和 III 型胶原 mRNA 表达以及 TGF- β 1、Smad4、Smad2、Smad3 和 P-Smad2/Smad3、 α -SMA 和 I 型胶原蛋白表达, 并且上调了 Smad7 mRNA 和蛋白表达(均为 $P < 0.05$ 、 0.01 或 0.001), 上述结果高剂量和低剂量 LGQH 组的疗效相似。表明 LGQH 能缓解 HFpEF 大鼠心肌间质和血管周围纤维化。

在慢性心力衰竭(Chronic Heart Failure, CHF)的治疗中, Zhang 等[44]研究发现麝香通心滴丸(Shexiang Tongxin Dropping Pill, STDP)降低了 TGF- β 和 Smad3 的蛋白表达水平, 这与 Masson 染色结果一致。此外 STDP 治疗完全阻断了 ERK1/2 的磷酸化, 导致肥大心肌细胞体积缩小。由于炎症与 CHF 的进展有关, 该实验发现大量炎症通路在 STDP 治疗后明显富集。

4. 中药成分调控 TGF- β 1/Smads 信号通路治疗心脏纤维化

当归在中药中被广泛运用, 又称“十方九归”, 因其补血活血的特性, 在心血管疾病也得到普遍应用, 且有明显疗效。结合现代药理学发现, 其主要活性成分包括酚类、单萜、倍半萜、芳香族化合物、脂肪烃及其衍生物、多糖、有机酸和其他化学成分[45]。但是现在的研究发现具有抗纤维化活性成分的只有当归多糖(Angelica Sinensis Polysaccharide, ASP)。Song 等[46]通过 ASP 治疗高血压性心脏病(HHD)大鼠发现, ASP 治疗组免疫荧光检测结果显示相较于模型组的过度表达, 明显降低了 TGF- β 1 和 α -SMA 表达

量。在 Masson 染色中, 模型组大鼠的心肌间质中发现了明显增粗的肌纤维和明显的心肌纤维化, 而这种心肌纤维化在使用 ASP 治疗后呈剂量依赖性减轻。并且 ASP 使得 HHD 大鼠的 EF 和 FS 明显提高, 并且显著降低 LVD、LVS、左心室收缩末期容积(ESV)、左心室舒张末期容积(EDV)。值得注意的是上述结果中, 存在明显剂量依赖性, 其结果在高剂量中更为显著($P < 0.01$)。

人参作为中医药治疗心慌、心悸的代表药物, 其代表方诸如生脉饮、参附汤、保元汤、参蛤散等在临床也频繁使用, 而人参皂苷 Rg3 是中药人参中的一种天然三萜类皂苷, 人参皂苷 Rg3 有 S 和 R 光学异构体[47]。就物理性质和生物活性而言, 20(S)异构体比 20(R)异构体的溶解度更高, 生物利用率更好[48]。Xu 等[49]的研究发现, 20(S)-人参皂苷 Rg3 改善了心脏功能和心肌梗死后纤维化, 以及心肌梗死后的心脏功能并抑制胶原沉积, 运用 SPRi 技术评估 Rg3 与 TGFBR1 的结合机制, 分析得出 Rg3 与 TGFBR1 重组蛋白结合迅速, 其平衡解离常数(KD)为 1.78×10^{-7} M, 表明其具有良好的结合亲和力。Rg3 不但明显抑制了I、III型胶原蛋白的上调, WB 检测还显示其显著降低了 TGFBR1、Smad2 和 Smad3 磷酸化水平。IHC 分析发现, Rg3 可剂量依赖性地降低梗死心肌中 TGFBR1、p-Smad2 和 p-Smad3 的水平。并且研究还发现心肌 Tgfb1 基因缺失逆转了 Rg3 对 TGFBR1 通路相关蛋白水平的抑制作用。接着发现 Tgfb1 的基因缺乏抵消了 Rg3 对心功能不全和心肌纤维化的保护作用, 反映了 Rg3 对心脏纤维化和心功能的保护作用依赖于 TGFBR1。

附子首见于《神农本草经》, 其“大辛, 大热”常为回阳救逆之功, 现多用于心衰、肾病综合征等病症, 但由于其有大毒“重者必死”等不良反应, 临床上常用于姜、肉桂代替。但历代著名医家不仅用附子也善于运用附子治疗一些疑难病症。现代药理研究中, Ling 等[50]发现白附片煎剂(Decoction of White Aconite, DWA)在 ISO 诱导的大鼠心脏纤维化模型实验中, DWA 相较模型组显著抑制了心肌纤维断裂程度, 并且降低了炎症浸润, 减少了胶原积累, 并提高 EF、FS。且蛋白水平表达上相较模型组 DWA 明显抑制 p-Smad2/3 ($P < 0.01$)。研究还发现 DWA 通过半乳糖代谢参与心脏纤维化代谢紊乱的调节。

随着现代药理学的发展, 逐渐发现植物 miRNA 对哺乳动物靶基因具有跨界调控作用[51], 这使得一些传统药物的用途有了新的发现。Zhang 等[52]发现尖叶假龙胆(*Gentianella acuta* (Michx.))中提取的活性成分山酮类化合物 Hiitonen (*Gentianella acuta*)能减轻心脏成纤维细胞的炎症反应从而抑制心脏纤维化。研究团队从提取来的 *Gentianella acuta* 中分离总 RNA, 并选取 Gen-miR-1 进行外源性给药后发现可抑制小鼠胶原积累并改善 ISO 诱导的心脏纤维化, 并且 Gen-miR-1 通过抑制心脏组织或 CFs 中 I、III 型胶原和 α -SMA 的表达, 抑制了 ISO/TGF- β 1 诱导的心脏纤维化和肌成纤维细胞活化。通过转染 Gen-miR-1 发现其可显著抑制 TGF- β 1 在蛋白和 mRNA 中上调 IL-6、IL-1 β 和 TNF- α 的表达, 并抑制 TGF- β 1 诱导 ROS 的生成。

5. 结论

通过 TGF- β 1/Smads 信号通路, 概述了近年来国内外中药复方及单味药物对心脏纤维化的干预作用, 许多研究已经肯定了中医药具有调节 TGF- β 1/Smads 通路及通路上下游相关信号因子, 从而逆转心脏纤维化的作用。研究结果也显示纤维化的产生不单单局限于该通路, 其他诸如炎症因子和 miRNA 等也在发挥着作用, 体现了中医药治疗心脏纤维化具有多途径、多通道的优势。上述中医药复方及单味药成分通过聚焦于调控 TGF- β 1/Smads 通路, 抑制性调节 Smad 家族中 smad2/3/4 蛋白和 mRNA 的表达及相关蛋白磷酸化水平, 提高激活负反馈因子 Smad7 表达, 最终抑制 CFs 分化、增殖和 ECM 过度沉积, 并通过正向调节作用逆转心脏纤维化的发生发展。综合既往研究肯定了中医药治疗心脏纤维化方面的积极作用, 不仅通过实验解释了临床疗效, 也发现一些药物在动物实验中呈现剂量依赖性, 而有的却相反, 这为临床诊治提供诊治新思路。

参考文献

- [1] Mensah, G.A., Fuster, V., Murray, C.J.L., *et al.* (2023) Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks, 1990-2022. *Journal of the American College of Cardiology*, **82**, 2350-2473.
- [2] Mensah, G.A., Fuster, V. and Roth, G.A. (2023) A Heart-Healthy and Stroke-Free World: Using Data to Inform Global Action. *Journal of the American College of Cardiology*, **82**, 2343-2349. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.11.003>
- [3] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告 2022 概要[J]. 中国循环杂志, 2023, 38(6): 583-612.
- [4] Chen, H., Moreno-Moral, A., Pesce, F., Devapragash, N., Mancini, M., Heng, E.L., *et al.* (2019) WWP2 Regulates Pathological Cardiac Fibrosis by Modulating SMAD2 Signaling. *Nature Communications*, **10**, Article No. 3616. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-11551-9>
- [5] Tallquist, M.D. and Molkenin, J.D. (2017) Redefining the Identity of Cardiac Fibroblasts. *Nature Reviews Cardiology*, **14**, 484-491. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2017.57>
- [6] 吕晓蕾, 赵培, 张振刚. 心肌纤维化: 一个慢性炎症反应过程[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2007(51): 10416-10420.
- [7] Keiichi, T., Katherine, E., Yuki, N., *et al.* (2024) Cardiac and Perivascular Myofibroblasts, Matrifibrocytes, and Immune Fibrocytes in Hypertension; Commonalities and Differences with Other Cardiovascular Diseases. *Cardiovascular Research*, **120**, 567-580.
- [8] Meng, X., Nikolic-Paterson, D.J. and Lan, H.Y. (2016) TGF- β : The Master Regulator of Fibrosis. *Nature Reviews Nephrology*, **12**, 325-338. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2016.48>
- [9] Rahmutula, D., Zhang, H., Wilson, E.E. and Olgin, J.E. (2018) Absence of Natriuretic Peptide Clearance Receptor Attenuates TGF- β 1-Induced Selective Atrial Fibrosis and Atrial Fibrillation. *Cardiovascular Research*, **115**, 357-372. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvy224>
- [10] Gramley, F., Lorenzen, J., Koellensperger, E., Kettering, K., Weiss, C. and Munzel, T. (2010) Atrial Fibrosis and Atrial Fibrillation: The Role of the TGF- β 1 Signaling Pathway. *International Journal of Cardiology*, **143**, 405-413. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2009.03.110>
- [11] Derynck, R. and Zhang, Y.E. (2003) Smad-Dependent and Smad-Independent Pathways in TGF- β Family Signalling. *Nature*, **425**, 577-584. <https://doi.org/10.1038/nature02006>
- [12] Hu, H., Chen, D., Wang, Y., Feng, Y., Cao, G., Vaziri, N.D., *et al.* (2018) New Insights into TGF- β /Smad Signaling in Tissue Fibrosis. *Chemico-Biological Interactions*, **292**, 76-83. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2018.07.008>
- [13] Santibañez, J.F., Quintanilla, M. and Bernabeu, C. (2011) TGF- β /TGF- β Receptor System and Its Role in Physiological and Pathological Conditions. *Clinical Science*, **121**, 233-251. <https://doi.org/10.1042/cs20110086>
- [14] Xiao, M., Zhang, M., Bie, M., Wang, X., Guo, J. and Xiao, H. (2020) Galectin-3 Induces Atrial Fibrosis by Activating the TGF- β 1/Smad Pathway in Patients with Atrial Fibrillation. *Cardiology*, **145**, 446-455. <https://doi.org/10.1159/000506072>
- [15] Walton, K.L., Johnson, K.E. and Harrison, C.A. (2017) Targeting TGF- β Mediated SMAD Signaling for the Prevention of Fibrosis. *Frontiers in Pharmacology*, **8**, Article 461. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00461>
- [16] Zhao, J., Chen, Y., Chen, Q., Hong, T., Zhong, Z., He, J., *et al.* (2022) Curcumin Ameliorates Cardiac Fibrosis by Regulating Macrophage-Fibroblast Crosstalk via IL18-P-SMAD2/3 Signaling Pathway Inhibition. *Frontiers in Pharmacology*, **12**, Article 784041. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.784041>
- [17] Engebretsen, K.V.T., Skårdal, K., Bjørnstad, S., Marstein, H.S., Skrbic, B., Sjaastad, I., *et al.* (2014) Attenuated Development of Cardiac Fibrosis in Left Ventricular Pressure Overload by SM16, an Orally Active Inhibitor of Alk5. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, **76**, 148-157. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2014.08.008>
- [18] González, A., López, B., Ravassa, S., San José, G., Latasa, I., Butler, J., *et al.* (2024) Myocardial Interstitial Fibrosis in Hypertensive Heart Disease: From Mechanisms to Clinical Management. *Hypertension*, **81**, 218-228. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.123.21708>
- [19] Chen, H., Song, H., Liu, X., Tian, J., Tang, W., Cao, T., *et al.* (2017) Buyanghuanwu Decoction Alleviated Pressure Overload Induced Cardiac Remodeling by Suppressing TGF- β /Smads and MAPKs Signaling Activated Fibrosis. *Bio-medicine & Pharmacotherapy*, **95**, 461-468. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.08.102>
- [20] 李佳莘, 朱晓雨, 鲁美丽, 等. 黄芪甲苷对大鼠心肌纤维化的影响[J]. 中药药理与临床, 2016, 32(5): 42-45.
- [21] 李佳莘, 朱晓雨, 鲁美丽, 等. 电针与黄芪甲苷结合对大鼠心肌纤维化的影响[J]. 针刺研究, 2017, 42(6): 477-481.
- [22] Wei, Y., Wu, Y., Feng, K., Zhao, Y., Tao, R., Xu, H., *et al.* (2020) Astragaloside IV Inhibits Cardiac Fibrosis via miR-135a-TRPM7-TGF- β /Smads Pathway. *Journal of Ethnopharmacology*, **249**, Article ID: 112404. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.112404>

- [23] 张石在, 王毅, 马瑞莲, 等. 黄芪多糖抑制 TGF- β 1 和 Nox4/Akt/mTOR 信号通路保护心肌重构的作用研究[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(24): 3108-3114.
- [24] 冯博, 房玉涛, 徐瑞山. 桂枝汤的现代临床应用及作用机制研究进展[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(12): 2442-2447.
- [25] 袁海建, 李卫, 金建明, 等. 桂枝汤化学成分、药理作用机制与临床应用研究进展[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(23): 4556-4564.
- [26] 陈纪辉, 周国锋, 王永成, 等. 桂枝汤桂枝-白芍不同比例配伍通过调节 TGF- β 1/Smads 信号通路及慢性炎症改善盐敏感高血压大鼠心肌纤维化[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(1): 50-58.
- [27] Su, C., Wang, Q., Luo, H., Jiao, W., Tang, J., Li, L., et al. (2020) Si-Miao-Yong-An Decoction Attenuates Cardiac Fibrosis via Suppressing TGF- β 1 Pathway and Interfering with MMP-TIMPs Expression. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **127**, Article ID: 110132. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110132>
- [28] Lee, H.L., Kim, J.M., Go, M.J., Kim, T.Y., Joo, S.G., Kim, J.H., et al. (2023) Protective Effect of Lonicera Japonica on PM_{2.5}-Induced Pulmonary Damage in BALB/c Mice via the TGF- β and NF- κ B Pathway. *Antioxidants*, **12**, Article 968. <https://doi.org/10.3390/antiox12040968>
- [29] Hui, M., Yi, Z., Zhenlin, H., et al. (2019) Lonicera Japonica Attenuates Carbon Tetrachloride-Induced Liver Fibrosis in Mice: Molecular Mechanisms of Action. *The American Journal of Chinese Medicine*, **47**, 351-367.
- [30] Tan, Z., Jiang, X., Zhou, W., Deng, B., Cai, M., Deng, S., et al. (2021) Taohong Siwu Decoction Attenuates Myocardial Fibrosis by Inhibiting Fibrosis Proliferation and Collagen Deposition via TGFBR1 Signaling Pathway. *Journal of Ethnopharmacology*, **270**, Article ID: 113838. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.113838>
- [31] Liu, X., Chen, K., Zhuang, Y., Huang, Y., Sui, Y., Zhang, Y., et al. (2019) Paeoniflorin Improves Pressure Overload-Induced Cardiac Remodeling by Modulating the MAPK Signaling Pathway in Spontaneously Hypertensive Rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **111**, 695-704. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.12.090>
- [32] Wang, L., Shi, H., Huang, J., Xu, S. and Liu, P. (2019) Linggui Zhugan Decoction (苓桂术甘汤) Inhibits Ventricular Remodeling after Acute Myocardial Infarction in Rats by Suppressing TGF- β 1/Smad Signaling Pathway. *Chinese Journal of Integrative Medicine*, **26**, 345-352. <https://doi.org/10.1007/s11655-018-3024-0>
- [33] Zhang, X., Shao, C., Cheng, S., Zhu, Y., Liang, B. and Gu, N. (2021) Effect of Guanxin V in Animal Model of Acute Myocardial Infarction. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, **21**, Article No. 72. <https://doi.org/10.1186/s12906-021-03211-7>
- [34] Liang, B., Zhang, X., Li, R. and Gu, N. (2022) Guanxin V Protects against Ventricular Remodeling after Acute Myocardial Infarction through the Interaction of TGF- β 1 and Vimentin. *Phytomedicine*, **95**, Article ID: 153866. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2021.153866>
- [35] Shen, Z., Shen, A., Chen, X., Wu, X., Chu, J., Cheng, Y., et al. (2020) Huoxin Pill Attenuates Myocardial Infarction-Induced Apoptosis and Fibrosis via Suppression of P53 and TGF- β 1/Smad2/3 Pathways. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **130**, Article ID: 110618. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110618>
- [36] Li, C., Zhang, J., Hu, W. and Li, S. (2020) Atrial Fibrosis Underlying Atrial Fibrillation (Review). *International Journal of Molecular Medicine*, **47**, Article No. 9. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2020.4842>
- [37] Tan, A.Y. and Zimetbaum, P. (2010) Atrial Fibrillation and Atrial Fibrosis. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. <https://doi.org/10.1097/fjc.0b013e318207a572>
- [38] 颜晓睿, 吴启华, 赵帅, 等. 基于“痰瘀生风”理论研究中药复方调控 TGF- β 1/Smad2/3/ α -SMA 信号通路治疗痰浊血瘀型 PAF 的机制研究[J]. 时珍国医国药, 2023, 34(6): 1334-1337.
- [39] Huang, X.Y. and Chen, C.X. (2013) Effect of Oxymatrine, the Active Component from *Radix Sophorae flavescentis* (Kushen), on Ventricular Remodeling in Spontaneously Hypertensive Rats. *Phytomedicine*, **20**, 202-212. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2012.10.012>
- [40] Ma, J., Ma, S., Yin, C. and Wu, H. (2018) Matrine Reduces Susceptibility to Postinfarct Atrial Fibrillation in Rats Due to Antifibrotic Properties. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, **29**, 616-627. <https://doi.org/10.1111/jce.13448>
- [41] Siebermair, J., Kholmovski, E.G. and Marrouche, N. (2017) Assessment of Left Atrial Fibrosis by Late Gadolinium Enhancement Magnetic Resonance Imaging. *JACC: Clinical Electrophysiology*, **3**, 791-802. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2017.07.004>
- [42] Ma, J., Ren, M., Li, J., Zheng, C., Chen, Q. and Ma, S. (2022) Danqi Soft Capsule Prevents Atrial Fibrillation by Ameliorating Left Atrial Remodeling through Inhibiting Cardiac Fibroblasts Differentiation and Function. *Phytomedicine*, **101**, Article ID: 154134. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2022.154134>
- [43] Shi, Y.J., Liu, C.Q., Xiong, S., et al. (2023) Ling-Gui-Qi-Hua Formula Alleviates Left Ventricular Myocardial Fibrosis in Rats with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction by Blocking the Transforming Growth Factor- β 1/Smads Signaling Pathway. *Journal of Ethnopharmacology*, **317**, Article ID: 116849.

-
- [44] Zhang, S., Liu, H., Fang, Q., He, H., Lu, X., Wang, Y., *et al.* (2021) Shexiang Tongxin Dropping Pill Protects against Chronic Heart Failure in Mice via Inhibiting the ERK/MAPK and TGF- β Signaling Pathways. *Frontiers in Pharmacology*, **12**, Article 796354. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.796354>
- [45] Kaur, A. and Bhatti, R. (2021) Understanding the Phytochemistry and Molecular Insights to the Pharmacology of *Angelica archangelica* L. (Garden Angelica) and Its Bioactive Components. *Phytotherapy Research*, **35**, 5961-5979. <https://doi.org/10.1002/ptr.7206>
- [46] Song, X., Kong, J., Song, J., Pan, R. and Wang, L. (2021) Angelica Sinensis Polysaccharide Alleviates Myocardial Fibrosis and Oxidative Stress in the Heart of Hypertensive Rats. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, **2021**, Article ID: 6710006. <https://doi.org/10.1155/2021/6710006>
- [47] Xu, W.Q., Lyu, W., Duan, C.C., *et al.* (2023) Preparation and Bioactivity of the Rare Ginsenosides Rg3 and Rh2: An Updated Review. *Fitoterapia*, **167**, Article ID: 105514.
- [48] Fan, X., Xu, Y., Zhu, D. and Ji, Y. (2017) Pharmacokinetic Comparison of 20(R)- and 20(s)-Ginsenoside Rh1 and 20(R)- and 20(s)-Ginsenoside Rg3 in Rat Plasma Following Oral Administration of Radix Ginseng Rubra and Sheng-Mai-San Extracts. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **2017**, Article ID: 6451963. <https://doi.org/10.1155/2017/6451963>
- [49] Xu, H., Miao, H., Chen, G., Zhang, G., Hua, Y., Wu, Y., *et al.* (2023) 20(s)-Ginsenoside Rg3 Exerts Anti-Fibrotic Effect after Myocardial Infarction by Alleviation of Fibroblasts Proliferation and Collagen Deposition through TGFBR1 Signaling Pathways. *Journal of Ginseng Research*, **47**, 743-754. <https://doi.org/10.1016/j.jgr.2023.06.007>
- [50] Xing, Z.W., Yang, C., Feng, Y.Q., *et al.* (2023) Understanding Aconite's Anti-Fibrotic Effects in Cardiac Fibrosis. *Phytomedicine*, **122**, Article ID: 155112.
- [51] Shahid, S., Kim, G., Johnson, N.R., Wafula, E., Wang, F., Coruh, C., *et al.* (2018) MicroRNAs from the Parasitic Plant *Cuscuta Campestris* Target Host Messenger RNAs. *Nature*, **553**, 82-85. <https://doi.org/10.1038/nature25027>
- [52] Tingting, Z., Yu, Z., Si, L., *et al.* (2023) Gentianella Acuta-Derived Gen-miR-1 Suppresses Myocardial Fibrosis by Targeting HAX1/HMG20A/Smads Axis to Attenuate Inflammation in Cardiac Fibroblasts. *Phytomedicine*, **118**, Article ID: 154923.